

# NEFROLITÍASE INDUZIDA POR FÁRMACOS

José Diogo Ribeiro Pereira da Silva

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Tese de Mestrado Integrado em Medicina  
2014/2015

**Orientação:**

Dr. Vítor Manuel Moreira Guerra dos Santos Cavadas

## **Nefrolitíase induzida por Fármacos**

José Diogo Ribeiro Pereira da Silva

Tese de Mestrado Integrado em Medicina apresentada ao  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto  
Rua Jorge Viterbo Ferreira nº 228,  
4050-313 Porto, Portugal  
jose.diogo.silva777@hotmail.com

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Dr. Vítor Manuel Moreira Guerra dos Santos Cavadas  
Assistente Hospitalar de Urologia no CHP

Área científica de Urologia

# ÍNDICE

Resumo.....	4
<i>Abstract</i> .....	5
Introdução .....	6
Nefrolitíase .....	8
Hipercalcúria .....	10
Hiperossalúria.....	11
Hiperuricosúria.....	11
Hipocitratúria.....	12
Acidose tubular renal .....	13
Hipomagnesúria.....	13
Nefrolitíase Induzida por Fármacos.....	14
Fármacos que promovem a formação de cálculos de forma indireta.....	15
Diuréticos da ansa .....	15
Inibidores da anidrase carbónica .....	15
Suplementos de cálcio e de vitamina D .....	16
Anticonvulsivantes .....	17
Laxantes .....	18
Fármacos que promovem a formação de cálculos de forma direta .....	19
Anticonvulsivantes .....	19
Efedrina / Guaifenesina .....	20
Diuréticos.....	20
Antiácidos .....	21
Antirretrovirais- Inibidores das Proteases .....	22
Antibióticos .....	23
Melamina .....	25
Conclusão .....	27
Bibliografia.....	28

## Resumo

**Introdução:** Estima-se que 1% a 2% de todos os cálculos renais sejam originados como consequência de terapêuticas medicamentosas. A nefrolitíase induzida por fármacos tem assumido maior importância na prática clínica. Um conjunto de substância de diferentes grupos farmacológicos estão envolvidos na sua gênese.

**Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre a patologia litiásica renal associada à ação de diferentes fármacos, dando ênfase aos mais frequentemente envolvidos, com especial pendor para a fisiopatologia da doença.

**Desenvolvimento:** A formação de cálculos renais é um processo complexo que resulta da interação de vários fatores intimamente relacionados com a solubilidade e precipitação dos solutos urinários. Um conjunto de processos químicos e físicos podem perpetuar a ocorrência de fenómenos litiásicos. Diferentes fármacos utilizados na prática clínica interferem direta ou indiretamente com a normal fisiologia humana, razão pela qual, estão implicados na gênese de tais fenómenos.

**Conclusão:** Os cálculos renais induzidos por fármacos podem resultar de perturbações metabólicas perpetuadas pelos mesmos ou podem surgir como consequência da sua precipitação na urina. É recomendada uma vigilância dos doentes sob terapêuticas com potencial litogénico e a instituição de medidas preventivas.

**Palavras-Chave:** *nefrolitíase; fármacos; cálculos renais; perturbações metabólicas; nefrotoxicidade.*

## Abstract

**Introduction:** It is estimated that 1% to 2% of all kidney stones are originated as a consequence of drug therapies. Nephrolithiasis induced by drugs has been assuming greater importance in clinical practice. There is a set of substances from different pharmacological groups involved in their genesis.

**Objectives:** To conduct a literature review on renal lithiasic pathology associated to the action of different drugs with emphasis on the most frequently involved, with a particular penchant for the pathophysiology of the disease.

**Development:** The formation of kidney stones is a complex process that results from the interaction of several factors closely related to the solubility and precipitation of urinary solutes. A set of chemical and physical processes occurring may perpetuate the lithiasic phenomenon. Different drugs used in clinical practice directly or indirectly interfere with the normal human physiology being implicated in the genesis of such phenomenon.

**Conclusion:** Drug-induced kidney stones may result from metabolic disorders perpetuated by the same drugs or may arise as a consequence of their precipitation in the urine. Surveillance of patients under therapy with lithogenic potential and the establishment of preventive measures is recommended.

**Key-words:** *nephrolithiasis; drugs; kidney stones; metabolic disorders; nephrotoxicity.*

## Introdução

A patologia litiásica é uma das mais frequentes na prática clínica urológica.<sup>2</sup> A sua incidência tem aumentado em todo o Mundo e estima-se que a prevalência acumulada ao longo da vida ronde valores entre 1% e 15%, variando de acordo com diversos fatores, como a raça, o sexo, a idade, a região geográfica, o clima e o estilo de vida.<sup>34</sup>

A prevalência da litíase renal apresenta variações inter-raciais significativas. A raça caucasiana surge como uma das etnias onde se regista uma maior percentagem de casos.<sup>34</sup>

Na idade adulta é 2 a 3 vezes mais frequente no sexo masculino. Tal diferença tem sido associada e justificada pelos níveis de estrogénio na pré-menopausa, que conferem um efeito protetor contra a formação de cálculos renais. Contudo, existem evidências de que esta diferença se tem vindo a reduzir, essencialmente como resultado de um aumento de cálculos renais no sexo feminino.<sup>34</sup>

A idade surge, naturalmente, como um fator importante quando se fala da formação de cálculos renais. São raramente descritos antes dos 20 anos e o seu pico de incidência ocorre entre os 30 e 60 anos. Tem-se assistido a um aumento da incidência em todas as faixas etárias e o pico de incidência não tem sido imutável ao longo das últimas décadas. Em 1965, o pico de incidência surgia entre a 3ª e 5ª décadas de vida nos homens e na 3ª década nas mulheres. Mais recentemente, em 2005, a incidência é maior entre a 4ª e 7ª décadas de vida nos homens e entre a 6ª e 8ª décadas nas mulheres.<sup>34</sup>

O estado de hidratação está também relacionado com o risco de formação de cálculos renais. Indivíduos sujeitos a desidratação com reposição inadequada de água têm uma maior predisposição a eventos litiásicos. Tal fator é evidenciado pelo aumento da incidência durante os meses de Verão, não só pela desidratação em casos de exposição prolongada ao calor, mas também, pelo aumento da produção de 1,25-di-hidroxitamina D3 induzida pela luz solar.<sup>34</sup>

Existe uma relação direta entre o índice de massa corporal e o risco de desenvolver nefrolitíase. A obesidade é um fator de risco independente para a formação de cálculos. Acresce que indivíduos obesos excretam maiores quantidades de determinados sais na urina e apresentam, mais frequentemente, supersaturação urinária de ácido úrico.<sup>34</sup>

Todos estes fatores que incrementam o risco de nefrolitíase podem revelar-se de especial interesse na prática clínica, essencialmente nos indivíduos com manifestações clínicas, ou naqueles que por algum motivo têm fatores de risco adicionais que os colocam numa posição de maior suscetibilidade. O crescente aumento do uso dos mais variados fármacos para o tratamento das mais variadas patologias constitui um risco adicional.<sup>27</sup> Os fármacos não são desprovidos de efeitos laterais e alguns deles são potenciadores da formação de cálculos urinários.<sup>32</sup> A nefrolitíase induzida por fármacos é uma realidade cada vez mais frequente e com importância crescente na prática clínica. Estima-se que 1% a 2% de todos os cálculos renais sejam causados por medicamentos usados correntemente na prática clínica.<sup>11</sup>

Vários fármacos de diferentes grupos farmacológicos têm sido apontados como causadores de litíase renal. A importância relativa de tais fármacos na génese da litíase tem variado ao longo do tempo de acordo com a sua utilização na prática clínica. Naturalmente que o surgimento de novos fármacos e o desuso de outros justifica tal variação, sendo evidente que os que eram, no passado, os principais causadores de litíase renal são, hoje em dia, de menor importância no que se refere ao seu efeito litogénico pelo facto de alguns deles terem caído em desuso.<sup>11</sup>

A formação de cálculos renais induzida por fármacos é explicada por dois mecanismos distintos. Um deles diz respeito aos fármacos que através dos seus efeitos fisiológicos e metabólicos são potenciadores da formação de cálculos, ao interferirem com a concentração urinária de iões habitualmente presentes. O outro grupo de fármacos promove o surgimento de cálculos devido ao facto de a sua elevada excreção urinária e baixa solubilidade potenciarem a sua precipitação e cristalização na urina. Neste caso, a elevada saturação urinária do fármaco é um fator determinante na génese dos cálculos, podendo o próprio fármaco ou os seus metabolitos serem isolados durante uma análise ao mesmo. Estes dois mecanismos assumem especial importância nos doentes que, por qualquer outro motivo, têm uma predisposição aumentada para a urolitíase. São ainda fatores determinantes a dose e a duração do tratamento com fármacos litogénicos, onde doses mais altas e/ou longos períodos de tratamento aumentam substancialmente o risco de eventos litiásicos.<sup>11, 27</sup>

Com a presente dissertação pretende-se elaborar uma revisão bibliográfica referente ao tema “Nefrolitíase induzida por fármacos”.

## Nefrolitíase

A maioria dos cálculos são constituídos por sais de cálcio, estruvite, cistina e ácido úrico, sendo que o componente mais comumente encontrado é o cálcio. Os de oxalato de cálcio representam 60% dos cálculos formados e os de fosfato de cálcio (hidroxiapatite e bruxite) 22%. Os de cistina são raros, 1% a 3% e os de estruvite ocorrem em 7% dos casos, tal como os de ácido úrico. Adicionalmente, podem surgir diferentes elementos na constituição dos cálculos, essencialmente fármacos ou os seus metabolitos.<sup>34</sup>

A formação de cálculos renais é um processo complexo, com interação de diferentes fatores relacionados com a solubilidade e precipitação dos sais urinários.<sup>13</sup>

Na sua génese estão envolvidos uma série de processos físicos e químicos que, de alguma maneira, são perpetuados por uma perturbação metabólica ou de ordem ambiental.<sup>34</sup>

A formação de cálculos renais ocorre como consequência de um desequilíbrio entre os elementos que garantem a solubilidade de um determinado composto e os que, de alguma maneira, contribuem para a precipitação, tanto por alteração de fatores que promovem a litíase como por alteração de fatores protetores.<sup>13</sup>

O aumento da saturação urinária de determinados iões ou moléculas, pode originar a sua precipitação e a formação de cristais, que ao aumentarem de dimensões originam cálculos.<sup>34</sup> Para compreender este fenómeno é necessário relacionar um conjunto de mecanismos que ocorrem ao nível do rim e da urina.

O rim tem a capacidade de produzir urina extremamente concentrada, retendo água e excretando solutos. Ao longo dos diferentes segmentos do nefrónio o filtrado glomerular sofre alterações na sua constituição, com variações da saturação de iões e moléculas. No processo de formação de cálculos, o aumento da saturação de alguns solutos e a consequente diminuição da sua solubilidade assume um papel central na fisiopatologia da doença. Numa urina mais concentrada em determinados sais com potencial para formar cálculos existe uma maior tendência à precipitação dos mesmos.<sup>5</sup>

Considera-se uma solução saturada quando não é possível dissolver mais quantidade de sais e supersaturada quando excede o seu ponto de saturação.<sup>13, 34</sup> Aqui, se o pH e a temperatura não forem alterados, haverá tendencialmente precipitação quando for adicionado mais soluto. Porém, mesmo com a concretização das condições anteriores não existe obrigatoriamente cristalização e formação de cálculos renais.<sup>34</sup>



Quando é atingido um determinado nível de supersaturação urinária ocorre a formação de estruturas cristalinas através de um processo de nucleação. Essas estruturas correspondem aos núcleos dos cristais precipitados e, se a urina continuar supersaturada para esse composto, os cristais tendem a aumentar de dimensões. Para tal acontecer é necessário que os pequenos cristais fiquem retidos na pelve renal, dado que o período de tempo que a urina demora a percorrer o nefrônio é de apenas alguns minutos, o que não é condição favorável para a formação de cálculos com tamanho clinicamente significativo. Assim sendo, para o crescimento dos cristais de oxalato de cálcio é fundamental a fixação às papilas renais. A lesão das células epiteliais por parte do oxalato tem sido proposta como um agente iniciador da fixação dos cristais. Aqui, formam-se placas de apatite que ao serem expostas a uma urina supersaturada crescem.<sup>34</sup> Essas placas iniciam-se na membrana basal do ramo fino da ansa de Henle e prolongam-se até ao epitélio renal das papilas através do interstício. Tais placas denominam-se placas de Randall.<sup>5, 13</sup>

Mais recentemente, têm surgido novas hipóteses explicativas sobre a formação das placas de Randall. Lesões vasculares da vasa recta adjacente à papila podem estar envolvidas na sua génese, onde a reparação dos vasos danificados pode desencadear calcificação do endotélio e erosão papilar e dos ductos coletores, com eventual formação de um cálculo na papila.<sup>5, 34</sup>

A formação de outros tipos de cálculos pode não seguir a mesma sequência de eventos. Os cristais de apatite podem obstruir os ductos coletores, causar inflamação devido à lesão das células e, a partir daí, surgir a formação de cálculos de fosfato de cálcio.<sup>13,34</sup> Em alguns doentes o processo litíásico pode originar perda renal, especialmente quando há nefrocalcinose causada pela retenção de cristais no interior dos túbulos.<sup>34</sup>

A urina ao ser supersaturada em cálcio, fosfato e oxalato, favorece a formação de cristais, contudo existem inibidores da cristalização como o citrato, o pirofosfato, o magnésio e as glicoproteínas.<sup>34</sup>

Os inibidores da formação de cristais aumentam o nível de supersaturação a partir do qual ocorre cristalização.<sup>34</sup>

O magnésio ao formar complexos com o oxalato diminui a disponibilidade do mesmo, pelo que a sua presença na urina diminui o oxalato iónico e por conseguinte reduz a formação de complexos entre o cálcio e o oxalato.<sup>34</sup>

O citrato atua como um inibidor da cristalização ao inibir a precipitação e aglomeração dos cristais de oxalato de cálcio e através da formação de complexos com o cálcio, reduzindo a sua disponibilidade urinária para se ligar ao oxalato ou ao fosfato.<sup>34</sup>

O Pirofosfato inorgânico tem atividade inibidora sobre a formação de cálculos de fosfato de cálcio.<sup>34</sup>

As glicoproteínas Tamm-Horsfall e nefrocalcina inibem a agregação de cristais de oxalato de cálcio.<sup>34</sup>

Em determinadas circunstâncias os inibidores não são suficientes, especialmente em situações de elevada conservação de água pelo rim, excesso de excreção de compostos insolúveis ou diminuição da concentração dos mesmos inibidores.<sup>13,34</sup> Assim sendo, uma multiplicidade de circunstâncias podem estar associadas à ocorrência de nefrolitíase.<sup>1, 23</sup>

### **Hipercalcúria**

A anormalidade mais frequentemente encontrada nos doentes com cálculos renais é a hipercalcúria, ocorrendo em cerca de 35% a 65% dos doentes.<sup>34</sup> É definida como uma excreção urinária de cálcio na urina de 24 horas superior a 200 mg ou a 4 mg/kg de peso.<sup>32, 34</sup>

O aumento do cálcio urinário pode surgir devido a alterações que ocorrem ao nível da regulação do seu metabolismo, pelo que tal pode ser originado como resultado do aumento da reabsorção óssea, do aumento da absorção intestinal e por aumento da excreção renal.<sup>31, 32, 34</sup>

Nos doentes com hiperparatiroidismo, a secreção aumentada da hormona paratiroideia (PTH) aumenta a síntese de calcitriol, com consequente aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea.<sup>31</sup> Esta condição clínica está associada à formação de cálculos por aumento dos níveis séricos e urinários de cálcio, sendo responsável por 5% dos casos de nefrolitíase.<sup>32, 34</sup>

A formação aumentada de cálculos está também associada a uma maior absorção intestinal de cálcio. Ocorre em 55% dos doentes com cálculos e resulta numa elevação do cálcio sérico com supressão da síntese de PTH e consequente aumento do cálcio urinário por aumento da sua filtração a nível renal.<sup>31, 34</sup>

A hipercalcúria renal ocorre em cerca de 9 % dos doentes com cálculos renais. Na sua origem estão implicadas alterações na reabsorção tubular de cálcio que tendem a diminuir o cálcio sérico por aumento da perda renal.<sup>31</sup>

A sarcoidose, a tuberculose, a silicose, a histoplasmose, a elevada ingestão de vitamina D, a hipercalcemia maligna, o hipertireoidismo e o uso de glucocorticoides são causas menos frequentes de hipercalcúria.<sup>31, 34</sup>

### **Hiperoxalúria**

A hiperoxalúria é importante na gênese de cálculos renais pois cursa com um aumento da concentração de oxalato de cálcio na urina. É definida como uma excreção urinária diária de oxalato superior a 40 mg.<sup>31, 34</sup>

Pode surgir como resultado de uma absorção intestinal aumentada de oxalato, como ocorre em doentes com baixa ingestão de cálcio; com síndrome do intestino curto; com doença de Crohn ileal; com doença Celíaca; com *bypass* ileal e com alterações da flora intestinal, como a descolonização de *Oxalobacter formigenes*, bactéria que degrada o oxalato ingerido na dieta. O aumento da ingestão de alimentos ricos em oxalato também contribui significativamente para o aumento do oxalato urinário, tal como o uso de suplementos de vitamina C.<sup>32, 34</sup>

A hiperoxalúria primária é uma doença de transmissão autossômica recessiva, onde ocorre, indevidamente, acumulação de oxalato, com consequente aumento do risco de nefrolitíase por cálculos de oxalato de cálcio. Tal acontece devido ao facto do oxalato formar complexos na urina com o cálcio.<sup>34</sup> É uma causa de cálculos renais recorrentes desde a infância.<sup>13</sup>

### **Hiperuricosúria**

Níveis elevados de ácido úrico na urina estão presentes em até 10% dos doentes que sofrem de nefrolitíase. Considera-se que há hiperuricosúria quando a excreção diária de ácido úrico na urina é superior a 600 mg.<sup>31, 34</sup> Se existir história de doença gotosa o risco de litíase por ácido úrico pode duplicar.<sup>32</sup>

No organismo, o ácido úrico surge como resultado da ingestão através da dieta, ou como resultado da síntese endógena durante a renovação celular, ou, por degradação de purinas.<sup>32</sup>

Doenças linfoproliferativas; mieloproliferativas; gota; anemia perniciosa; policitemia; talassemia; hemoglobinopatias e mieloma múltiplo podem causar hiperuricosúria. Porém, a sua causa mais frequente resulta da ingestão elevada de purinas provenientes do peixe e da carne, pois o produto final do seu metabolismo é o ácido úrico.<sup>31, 34</sup>

O aumento dos níveis urinários de urato sódico surge como consequência da hiperuricosúria e favorece a formação de cálculos de oxalato de cálcio.<sup>34</sup> Todavia, o pH urinário constitui um determinante importante na formação desse tipo de cálculos, quando há aumento do ácido úrico na urina.<sup>31</sup>

A forma do ácido úrico que está maioritariamente presente na urina quando o pH é superior a 5,5 é a forma dissociada. A formação de cristais de urato sódico origina a

formação de cálculos de oxalato de cálcio por nucleação na sua superfície. Além disso, ao estabelecer ligações com os inibidores da cristalização reduz a atividade dos mesmos.<sup>31, 34</sup>

O fator mais importante na litíase por ácido úrico é o pH urinário inferior a 5,5, onde predomina a forma não dissociada do ácido úrico. Forma pouco solúvel que acaba por precipitar e promover a formação de cálculos de oxalato de cálcio e de ácido úrico.<sup>31, 32, 34</sup>

### **Hipocitratúria**

A hipocitratúria isolada ou associada a outro distúrbio metabólico surge em cerca de 20% a 60% dos doentes que formam cálculos cujo cálcio faz parte da sua constituição.<sup>34</sup> Uma excreção urinária diária de citrato inferior a 320 mg define a perturbação metabólica.<sup>31, 34</sup>

A formação de cálculos de cálcio na urina é significativamente prevenida pela presença do citrato na urina.<sup>13</sup> Ao formar complexos solúveis com o cálcio, o citrato inibe a formação de cristais.<sup>32</sup> A cristalização, a nucleação, a aglomeração e o crescimento dos cristais de fosfato de cálcio e oxalato de cálcio são inibidos pela presença do citrato urinário.<sup>31, 34</sup>

Adicionalmente, o citrato potencia a atividade de outros inibidores da cristalização, como as glicoproteínas de Tamm-Horsfall.<sup>34</sup>

A excreção renal de citrato, ao ser influenciada por alguns fatores, irá perpetuar variações na concentração de citrato na urina.<sup>31</sup> Um desses fatores, e talvez o mais importante, é o estado ácido-base. Em situações de ingestão elevada de carga ácida através da dieta rica em proteínas, de acidose metabólica, de acidose tubular renal distal e de hipocalémia, o citrato urinário diminui por aumento da sua reabsorção tubular proximal e por redução da sua excreção pelas células tubulares.<sup>31, 32, 34</sup>

Na acidose metabólica crónica a hipocitratúria pode estar presente, tal como a hipercalciúria e a diminuição do pH urinário. A acidose aumenta ainda a reabsorção óssea, incrementando a perda de cálcio através da urina.<sup>34</sup>

A hipocitratúria com acidose pode surgir no contexto de acidose láctica após exercício físico intenso ou surgir em situações de hipocalémia induzida por diuréticos tiazídicos. Pode ainda surgir de forma isolada, sem associação com o estado ácido-base, como se verifica na hipocitratúria idiopática.<sup>31, 34</sup>

Elevados níveis de estrogénios, vitamina D, PTH, de hormona do crescimento e desequilíbrios ácido-base com tendência para a alcalose aumentam os níveis de citrato na urina.<sup>31, 34</sup>

### **Acidose tubular renal**

A acidose tubular renal distal ou tipo 1 caracteriza-se pela incapacidade de acidificar a urina numa situação de acidose metabólica ou após a ingestão de um ácido. O pH urinário é superior a 6,8, há aumento da reabsorção de bicarbonato e diminuição da secreção de  $H^+$  no nefrónio distal.<sup>13, 34</sup>

A esta perturbação metabólica associam-se geralmente outras, tais como a hipocaliémia, hipercaliúria e hipocitraturia, com incremento do risco de formação de cálculos de cálcio.<sup>13, 34</sup>

A maior parte do bicarbonato filtrado é reabsorvido ao nível dos túbulos proximais do nefrónio. Quando existe compromisso dessa reabsorção pode surgir uma situação de acidose tubular proximal ou tipo 2. A hiperuricosúria, hipercaliúria e a hiperfosfatúria são perturbações metabólicas que podem estar associadas, favorecendo a formação de cálculos renais.<sup>13</sup>

Na acidose tubular renal, a urina alcalina, pode favorecer a formação de cálculos renais de estruvite quando associada a infeção bacteriana.<sup>13, 34</sup>

### **Hipomagnesúria**

Nos doentes com litíase renal a diminuição do magnésio na urina não é frequente. Embora alguns estudos neste âmbito não tenham obtido resultados semelhantes no que diz respeito ao papel da hipomagnesúria na formação de cálculos, este distúrbio associado a outras alterações metabólicas afeta entre 6% a 11% dos doentes com litíase e isoladamente surge em menos de 1% deles.<sup>34</sup>

Uma dieta pobre em magnésio ou uma absorção intestinal comprometida podem estar na origem da hipomagnesúria.<sup>34</sup>

O magnésio, na urina, funciona como um inibidor da cristalização. Forma complexos com o cálcio e com o oxalato impedindo a formação de cálculos. Assim sendo, a hipomagnesúria é um fator que predispõe a eventos litíasicos. Acresce que para além da formação de complexos com compostos que poderiam precipitar na urina, o magnésio, quando reduzido, está também associado à diminuição concomitante do citrato.<sup>34</sup>

## Nefrolitíase Induzida por Fármacos

Os cálculos renais induzidos pela ação de determinados fármacos continuam a ser uma realidade da medicina atual.<sup>11</sup>

Quando se fala de fármacos com potencial litogénico é de interesse referir que a importância relativa dos mesmos nesta temática foi, naturalmente, mutável ao longo dos tempos de acordo com o seu uso na prática clínica. Nos anos 70, o triantereno era o principal agente causal dos cálculos associados a fármacos e, ainda hoje, é responsável por uma parte relevante dos mesmos. Na segunda metade da década de 90 e até 2004 os agentes mais frequentemente envolvidos na génese de cálculos renais foram a sulfadiazina e o indinavir.<sup>11</sup> Atualmente, os agentes antirretrovirais usados no tratamento dos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana são os mais frequentemente implicados na génese de eventos litiásicos induzidos por fármacos.<sup>18</sup>

A importância deste efeito lateral está relacionada com o tipo de fármaco em questão, a dose e duração do tratamento.<sup>11</sup> Adicionalmente, doentes com fatores propiciadores de litíase referidos anteriormente têm risco acrescido.<sup>23</sup>

A ação direta ou indireta de determinados fármacos pode causar eventos litiásicos. Tal facto permite englobar no tema “ Nefrolitíase induzida por fármacos” agentes pouco solúveis que cristalizam diretamente na urina e agentes que ao causarem alterações metabólicas facilitam a formação de cálculos. Assim, ao abordar de forma sistemática o tema é possível dividi-los em dois grupos.<sup>23, 27, 34</sup> Um grupo que engloba os fármacos que causam alterações metabólicas ao ponto de perpetuarem a formação de cálculos, onde a diferenciação entre um cálculo causado por uma perturbação do metabolismo e um que surge como consequência de uma ação farmacológica necessita de uma investigação clínica mais minuciosa. E outro grupo que inclui fármacos que devido à sua elevada excreção urinária e pouca solubilidade cristalizam na urina.<sup>5</sup> No primeiro incluem-se fármacos como os diuréticos da ansa (furosemida e bumetanida), inibidores da anidrase carbónica (acetazolamida), suplementos de cálcio e de vitamina D; anticonvulsivantes (topiramato e zonisamida); glucocorticoides e laxantes. Do segundo grupo, fazem parte fármacos como os inotrópicos (efedrina); anticonvulsivantes (felbamato); diuréticos (triantereno); antiácidos (trissilicato de magnésio); guaifenesina; antirretrovirais (indinavir e atazanavir) e antibióticos (sulfonamidas, cefalosporinas, quinolonas e aminopenicilinas).<sup>11, 23, 27, 34</sup>

## **Fármacos que promovem a formação de cálculos de forma indireta**

### **Diuréticos da ansa**

#### **Furosemida e Bumetanida**

A furosemida e a bumetanida são diuréticos da ansa que atuam no co-transportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  existente na membrana apical do ramo ascendente da ansa de Henle. Da sua ação resulta uma inibição da reabsorção do  $\text{Na}^+$ , do  $\text{K}^+$  e do  $\text{Cl}^-$  e também do cálcio e magnésio, uma vez que este tipo de diuréticos, ao diminuírem o gradiente transepitelial, interferem com a reabsorção paracelular do cálcio e do magnésio.<sup>13</sup> Com a redução da reabsorção renal de cálcio, os diuréticos da ansa causam hipercalcúria.<sup>27, 34</sup>

Em alguns estudos realizados verificou-se que a terapêutica com furosemida nos recém-nascidos de baixo peso originou a formação de cálculos renais de oxalato de cálcio em até 64% dos mesmos, podendo mesmo surgir nefrocalcinose reversível com a descontinuação do fármaco.<sup>15, 27, 34</sup>

Kim *et al.* (2001), realizaram um estudo em adultos que pretendia avaliar o risco de nefrocalcinose medular associada ao uso prolongado de furosemida. Nesse estudo, verificou que 83% dos doentes que estavam a realizar terapêuticas prolongadas com doses altas deste fármaco desenvolveram nefrocalcinose medular.<sup>22</sup>

### **Inibidores da anidrase carbónica**

#### **Acetazolamida**

A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbónica que a nível renal inibe a reabsorção de bicarbonato de sódio, levando ao aumento do pH urinário e predispondo à acidose metabólica.<sup>15, 27, 34</sup>

O uso prolongado de inibidores da anidrase carbónica origina alterações metabólicas que aumentam o risco de formação de cálculos de fosfato de cálcio e nefrocalcinose, pois da sua ação pode resultar hipercalcúria e hipocitratúria.<sup>15, 22, 27, 34</sup>

Em circunstâncias normais, o citrato urinário forma complexos solúveis com o cálcio, o que reduz o cálcio ionizado passível de precipitar.<sup>22</sup> A diminuição de um importante inibidor da cristalização como o citrato e o aumento do cálcio urinário, causados pela acidose metabólica induzida pelo fármaco, são dois aspetos cruciais na

gênese da nefrolitíase.<sup>15, 30</sup> O aumento da supersaturação urinária de fosfato de cálcio neste contexto metabólico também é um fator que contribui para a formação de cálculos.<sup>30</sup>

O topiramato, por inibir a anidrase carbônica, aumenta também o risco de formação de cálculos renais, uma vez que de tal ação resulta alcalinização da urina, acidose metabólica, hipercalcúria e hipocitratúria.<sup>15</sup>

A correção da hipocitratúria e da hipercalcúria pode ser conseguida com suplementos alcalinos, contudo o risco de nefrolitíase permanece presente. Este tratamento pode contribuir ainda mais para a alcalinização da urina e facilitar precipitação do fosfato de cálcio.<sup>15</sup> Assim sendo, a identificação precoce desta entidade é fundamental para evitar danos irreversíveis causados por estados clínicos mais graves como a nefrocalcinose.<sup>30</sup>

### **Suplementos de cálcio e de vitamina D**

Os suplementos de cálcio e de vitamina D têm vindo a ser utilizados em doentes com redução da densidade mineral óssea, especialmente em mulheres na pós-menopausa que sofram de osteoporose e que por isso tenham elevado risco de fraturas ósseas.<sup>30</sup> Contudo, e apesar de alguma controvérsia tal suplementação tem sido apontada como um fator que incrementa o risco de nefrolitíase.<sup>16, 34</sup>

Na base da gênese da litíase induzida por estes suplementos estão alterações metabólicas que culminam com aumento da excreção urinária de cálcio, que poderá então precipitar e constituir cálculos.<sup>16</sup>

Haghighi *et al.* (2013), realizaram um estudo que pretendia esclarecer o efeito da suplementação de cálcio e vitamina D sobre a incidência de cálculos renais em mulheres na pós-menopausa. Os resultados mostraram que apenas uma das 53 mulheres (1,9 % das mulheres) envolvidas no estudo tinha desenvolvido cálculos renais, pelo que a sua incidência foi baixa.<sup>16</sup>

Um estudo realizado por Jackson *et al.* (2006), que pretendia avaliar a eficácia da suplementação com cálcio e vitamina D na redução do risco de fraturas, e que envolveu 36 282 mulheres na pós-menopausa, constatou que as mulheres tratadas com 1000 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia, tiveram uma incidência de cálculos renais 17% superior à do grupo não tratado.<sup>19</sup>



Os resultados dos estudos realizados são contraditórios e investigações adicionais serão necessárias para, eventualmente, estabelecer uma relação correta entre a suplementação com cálcio e vitamina D e o risco de eventos litíasicos.<sup>16</sup>

## **Anticonvulsivantes**

### **Topiramato**

O topiramato é amplamente utilizado na prática clínica, não só no tratamento da epilepsia mas também na doença bipolar, na profilaxia da enxaqueca, na anorexia nervosa, na depressão, na bulimia e para promover a perda de peso.<sup>21, 34</sup>

Este fármaco inibe a isoenzima II e IV da anidrase carbônica. A nível renal inibe a reabsorção de bicarbonato de cálcio, pelo que pode induzir acidose metabólica e alcalinização da urina.<sup>21, 27</sup>

Alguns estudos realizados têm verificado que os doentes tratados com topiramato apresentam maior incidência de alterações metabólicas que predispõem à formação de cálculos renais, tais como aumento da excreção renal de bicarbonato, menor excreção de citrato pelo rim, aumento do pH urinário, aumento da saturação urinária de fosfato de cálcio e a acidose metabólica.<sup>34</sup>

Kaplon *et al.* (2011), realizaram um estudo que pretendia determinar o efeito do topiramato em alguns parâmetros urinários envolvidos na formação de cálculos renais. Os resultados permitiram concluir que os doentes tratados com este fármaco apresentavam uma diminuição importante, dependente da dose, dos níveis de citrato urinário. Tal fator aumenta o risco de nefrolitíase e, nos doentes estudados, persistiu durante longos períodos após cessar a terapêutica, pelo que a instituição de medidas terapêuticas que permitam corrigir esta perturbação metabólica são fundamentais nestes doentes.<sup>21</sup>

A dieta cetogénica usada para maximizar o controlo da epilepsia refratária em crianças, predispõem a perturbações metabólicas como a acidúria, hipocitratúria, hipercalciúria e acidose metabólica. Perturbações estas, que tornam mais provável a ocorrência de eventos litíasicos. Quando, adicionalmente, os doentes com epilepsia são tratados concomitantemente com dieta cetogénica e anti-epiléticos como a zonisamida e topiramato, esse risco é incrementado substancialmente.<sup>33</sup>

Paul *et al.* (2010), realizaram um estudo retrospectivo com 86 doentes em idade pediátrica que pretendia avaliar a incidência de litíase urinária durante a co-terapia com acetazolamida, dieta cetogénica, topiramato ou zonisamida. Neste estudo verificaram

que a monoterapia com dieta cetogénica, zonisamida, topiramato ou acetozalamida predisponha a litíase renal e que a co-terapia incrementava esse risco. Constataram ainda que as diferentes associações terapêuticas tinham riscos distintos, onde a terapia com dieta cetogénica e zonisamida se revestia de um maior potencial litogénico comparativamente com a dieta cetogénica isolada ou associada ao topiramato.<sup>33</sup>

Doentes que para além do topiramato lhe esteja prescrita acetazolamida, que tenham história de litíase renal ou em que a dose de topiramato seja alta, estão em alto risco de desenvolver nefrolitíase, pelo que é recomendado instituir terapêutica profilática.<sup>21</sup>

A ingestão limitada de sódio, grande ingestão hídrica, o consumo de alimentos ricos em citrato e o citrato de potássio podem evitar ou corrigir a hipocitraturia e assim diminuir a formação de cálculos.<sup>21, 27</sup> Os distúrbios metabólicos são reversíveis com a descontinuação do fármaco.<sup>21</sup>

### **Zonisamida**

A zonisamida é um fármaco que ao bloquear os canais de cálcio do tipo T e a potenciação GABA tem uma ação antiepilética. Inibe também a anidrase carbónica.<sup>27, 34</sup>

Kubota *et al.* (2000), descrevem nefrolitíase induzida pela zonisamida em 3 doentes com epilepsia tratados com este fármaco. O exame de urina dos doentes evidenciou alcalinização da mesma assim como hipercalcúria. Verificaram ainda, que a cessação da terapêutica com zonisamida resolvia o quadro litiásico.<sup>24</sup>

Alguns ensaios clínicos constataram uma incidência de litíase renal de 4% nos doentes medicados com este fármaco.<sup>27</sup>

### **Laxantes**

O abuso de laxantes aumenta o risco de formação de cálculos renais. Na génese de tal efeito lateral está a diarreia persistente causada por estes fármacos.<sup>34</sup>

A diarreia origina perda orgânica de bases com consequente eliminação de ácidos na urina. Tal quantidade de carga ácida não pode ser eliminada totalmente através da excreção urinária de ácidos tituláveis ( $H^+$ ), pelo que os iões de hidrogénio ligam-se ao  $NH_3$  originando o ião amónia ( $NH_4^+$ ), que permite eliminar carga ácida não titulável.<sup>27, 34</sup>

Por outro lado, a diarreia origina desidratação com consequente diminuição do volume de urina e aumento da sua supersaturação. Juntamente com o aumento da

eliminação urinária do ião amónia necessário para eliminar o ácido em excesso, com consequente diminuição do pH urinário, promove a supersaturação urinária de urato de amónia nos doentes com concentração urinária de ácido úrico e de ião amónia aumentadas, uma vez que a forma não dissociada do ácido úrico predomina em valores de pH inferior.<sup>27, 34</sup>

Leaf *et al.* (2012), descrevem uma serie de doentes que desenvolveram litíase renal como consequência de desordens alimentares e abuso de laxantes.<sup>25</sup>

A cessação da utilização dos laxantes possibilita a correção das perturbações metabólicas urinárias, que juntamente com o aumento do aporte hídrico possibilita a reversão do quadro clínico.<sup>27</sup>

## **Fármacos que promovem a formação de cálculos de forma direta**

### **Anticolvulsivantes**

#### **Felbamato**

O felbamato é um fármaco antiepilético recomendado na terapêutica de crises convulsivas refratárias ao tratamento de primeira linha e como adjuvante na terapêutica da síndrome Lennox-Gastaut não controlada por outros agentes antiepiléticos.<sup>14</sup>

Este fármaco é eliminado do organismo essencialmente por via renal e, embora infrequentemente, tem sido descrito como potenciador de litíase renal pelo facto de surgirem cristais de felbamato na urina dos doentes sob tal regime terapêutico. Este efeito lateral assume especial importância quando são usadas altas doses no controlo de crises refratárias.<sup>25</sup>

Ghousheh *et al.* (2013), descreveram 4 casos de urolitíase induzida pelo felbamato em doentes tratados com altas doses.<sup>14</sup>

Quando a terapêutica com este fármaco não pode ser interrompida ou não podem ser diminuídas as doses, é recomendada uma vigilância dos doentes em relação ao risco de desenvolverem litíase e um aumento da ingestão hídrica para minorar os riscos associado a esta terapêutica.<sup>14</sup>

## **Efedrina / Guaifenesina**

A guaifenesina é um fármaco usado para alívio da sintomatologia associada à acumulação de secreções nas vias respiratórias. Embora não seja claro o seu mecanismo de ação, tem sido colocada a hipótese de que este fármaco ao reduzir produção de mucina diminui a viscosidade das secreções, facilitando a sua depuração pela atividade ciliar.<sup>36</sup> Possui ação expetorante e antitússica.<sup>6</sup>

A efedrina, por ser agonista dos recetores alfa-adrenérgicos vasculares aumenta a pressão arterial sistólica. Possui propriedades broncodilatadoras por ação nos recetores beta. Provoca euforia, sensação de aumento de energia, aumento da massa muscular e perda de peso.<sup>26, 27</sup>

A associação guaifenesina/efedrina confere atividade expetorante, broncodilatadora e antitússica, sendo encontrada em diversos expetorantes e antitússicos.<sup>6, 27</sup>

Contudo, tem sido descrito que esta associação farmacológica promove a formação de cálculos renais, especialmente quando a sua utilização é crónica.<sup>3, 6, 26, 27</sup> Têm sido identificados metabolitos destes fármacos durante a análise dos mesmos cálculos.<sup>34</sup>

O consumo isolado de guaifenesina ou de efedrina também está associado a um aumento do risco de nefrolitíase.<sup>6</sup>

Assimos *et al.* (1999), relatam a formação de cálculos renais induzidos pela utilização excessiva de soluções que contêm guaifenesina e efedrina nas suas formulações.<sup>3</sup>

A resolução deste tipo de cálculos pressupõe a cessação do consumo destas substâncias.<sup>27</sup>

Adicionalmente, medidas que promovam a alcalinização da urina podem fazer parte das medidas profiláticas, minorando o risco de recorrência dos cálculos.<sup>6</sup>

## **Diuréticos**

### **Triantereno**

O triantereno é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão arterial e de situações clínicas que cursam com edema. É um diurético poupador de potássio utilizado, principalmente, em associação com um diurético da ansa ou tiazídico.<sup>28</sup> Ao

bloquear o canal de sódio epitelial sensível à amilorida no ducto coletor, inibe a reabsorção do sódio e consequentemente diminui a secreção de potássio.<sup>13, 27, 34</sup>

Este fármaco é metabolizado no fígado e excretado, maioritariamente, por via urinária, tendo sido associado a um aumento do risco de nefrolitíase.<sup>3</sup> Embora raras vezes, este ou os seus metabolitos têm sido identificados durante a análise da composição de cálculos renais, pensando-se que a sua precipitação, ou dos seus derivados, promova a nucleação e subsequente crescimento de cálculos.<sup>27, 28, 34</sup> A sua grande maioria contém não só triantereno mas também ácido úrico e oxalato de cálcio, especialmente em situações de supersaturação urinária destes compostos. Cálculos puros de triantereno são passíveis de serem encontrados.<sup>37</sup> Contudo, e apesar de ser isolado nos cálculos, o papel deste fármaco na génese de fenómenos litíase parece não ser muito significativo.<sup>34</sup>

Nasr *et al.* (2013), descrevem dois casos de nefropatia causada pela cristalização do triantereno nos túbulos renais.<sup>28</sup>

Quando possível, a interrupção da terapêutica com este fármaco constitui um passo importante nos doentes com cálculos de triantereno. Estes devem ser tratados, se indicado, com técnicas de litotripsia uma vez que não são dissolvidos por alteração do pH urinário.<sup>27</sup> A alcalização da urina constitui uma medida preventiva importante.<sup>28</sup>

## **Antiácidos**

### **Trissilicato de magnésio/ Silicato**

O trissilicato de magnésio é um fármaco antiácido utilizado para tratamento ou alívio de sintomas gastroesofágicos que habitualmente estão presentes em situações de refluxo gastroesofágico. O silicato para além de fazer parte da sua composição é também um elemento presente em diversos alimentos de consumo regular.<sup>27, 34</sup>

Embora raramente, o consumo de quantidades excessivas de trissilicato de magnésio pode promover a formação de cálculos renais de silicato. Este composto é maioritariamente excretado por via urinária, circunstância que possibilita a sua precipitação a nível renal.<sup>27, 34</sup>

O tratamento deste tipo de cálculos passa pela utilização de técnicas convencionais como a litotripsia se indicado. A evicção da utilização excessiva do trissilicato de magnésio confere uma medida preventiva eficaz.<sup>27</sup>

## **Antirretrovirais- Inibidores das Proteases**

### **Indinavir**

O indinavir é um inibidor das proteases utilizado nos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana.<sup>27, 34</sup> Nos países desenvolvidos raramente é utilizado, tendo sido substituído por outros fármacos mais recentes da mesma classe.<sup>4</sup>

Os doentes tratados com indinavir têm um risco aumentado de desenvolverem nefrolitíase, sendo que um número significativo (8% a 19%) destes doentes apresenta episódios sintomáticos.<sup>4, 27, 34</sup> Este risco de eventos litíasicos é incrementado pela utilização de doses mais altas, pela baixa ingestão hídrica, pelo baixo peso, pela coinfeção com o vírus da hepatite C e pela exposição a climas quentes.<sup>4, 20</sup>

Este fármaco é metabolizado a nível hepático e eliminado essencialmente nas fezes, contudo uma parte do mesmo não é metabolizada e sofre excreção renal na sua forma inalterada. Devido à sua diminuída solubilidade, especialmente a pH superior a 5,5, ocorre a sua precipitação na urina, dando origem a cálculos renais.<sup>4, 34</sup>

Cálculos renais podem surgir mesmo após cessação da terapêutica com indinavir. Huynh *et al.* (2010), reportam um caso de um doente de 49 anos de idade que desenvolveu nefrolitíase induzida pelo indinavir três anos e meio após a descontinuação do mesmo.<sup>17</sup> Contudo, o tratamento destes doentes pode requerer a suspensão permanente ou temporária da terapêutica com este antirretroviral, sendo recomendável a sua substituição por outro fármaco.<sup>4, 27</sup> Pode ainda ser necessário recorrer a técnicas invasivas que assegurem a desobstrução do trato urinário.<sup>27</sup>

A ingestão diária e adequada de fluídos é uma medida preventiva importante nos doentes sob terapêutica com este fármaco.<sup>17</sup>

### **Atazanavir**

O atazanavir é um inibidor das proteases utilizados nos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana. É um fármaco de primeira linha no tratamento destes doentes, no que se refere à terapêutica com inibidores das proteases.<sup>23</sup>

A utilização crescente do atazanavir tem sido associada à ocorrência de litíase renal em alguns doentes.<sup>4, 20, 23</sup>

Couzigou *et al.* (2007), estudaram durante cerca de 3 anos, uma série de 1134 doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana, sob terapia com atazanvir. Constataram que 11 desses doentes desenvolveram cálculos renais induzidos pelo fármaco, correspondendo a uma prevalência de cerca de 1%.<sup>9</sup>

O atazanavir sofre metabolização hepática por ação do citocromo P450 3A e parte é eliminado na urina, na forma de metabolitos ou na forma não metabolizada. A sua pouca solubilidade, especialmente a pH urinário fisiológico e alcalino, constitui uma das suas propriedades que promovem a sua precipitação e o tornam litogénico.<sup>4, 20, 23</sup>

Rusconi *et al.* (2014), descrevem um caso de um doente de 43 anos sob terapia com atazanavir/ ritonavir, que desenvolveu cálculos renais numa fase precoce da terapêutica, com episódios recorrentes de litíase induzida pelo fármaco. Os autores sugerem que diferentes variantes funcionais do citocromo P450 3A pode ter um papel importante na génese deste tipo de cálculos, constituindo um fator de risco determinadas variantes do citocromo com pouca atividade metabolizadora, como foi exemplo o caso de estudo. Assim sendo, pode ser recomendado o ajuste das doses de inibidores das proteases nos doentes portadores de variantes do citocromo com capacidade de metabolização do fármaco inadequada, por forma a reduzir o risco de nefrolitíase.<sup>35</sup>

Apesar de incomum, a nefrolitíase induzida por este fármaco, deve ser considerada nos doentes sintomáticos.<sup>4</sup> Contudo, a descontinuação da terapêutica não é necessária, sendo suficiente a instituição de uma hidratação adequada para resolução e profilaxia de eventos litíasicos.<sup>9</sup>

## **Antibióticos**

### **Sulfadiazina e Sulfametoxazol/Trimetoprim**

Os antibióticos pertencentes ao grupo das sulfonamidas foram dos primeiros fármacos associados à urolitíase.<sup>12, 23</sup>

A associação farmacológica sulfametoxazol/trimetoprim é utilizada correntemente na prática clínica com o objetivo de tratar determinadas infeções. Dada a sua fraca solubilidade na urina, especialmente em pH ácido, pode ocorrer nefrolitíase e obstrução ureteral por cálculos constituídos por este fármaco.<sup>27</sup>

A sulfadiazina, um antibiótico geralmente utilizado para tratar infeções em doentes imunocomprometidos e encefalite por toxoplasma, aumenta o risco de formação de cálculos renais.<sup>27</sup>

A solubilidade urinária da sulfadiazina é baixa, particularmente em pH ácido. Tal característica promove a sua precipitação a nível renal, originando a formação de cálculos renais. Já foram descritos casos de nefropatia obstrutiva nos doentes sob terapêutica com este antibiótico.<sup>27</sup>

Os cálculos renais de sulfonamidas podem ser prevenidos com medidas de hidratação oral adequada e medidas que permitam aumentar o pH urinário, de forma a minorar o risco de precipitação dos fármacos.<sup>27</sup>

### **Ceftriaxone**

O ceftriaxone é um antibiótico de largo espectro, pertencente ao grupo das cefalosporinas de 3ª geração, utilizado comumente no tratamento de diferentes tipos de infecções e na profilaxia de infecções peri-operatórias, sendo administrado por via endovenosa ou intramuscular.<sup>8,12</sup>

Em circunstâncias favoráveis este fármaco utilizado em níveis terapêuticos pode originar litíase urinária.<sup>7, 12</sup> Estes eventos litíasicos são raros e estão relacionados com o tempo de tratamento, com a dose utilizada e consequentemente com a concentração urinária de ceftriaxone.<sup>12</sup>

Durante a filtração do ceftriaxone pelo rim, ocorre a formação de complexos entre o cálcio e o fármaco, originando sais insolúveis e formação de cálculos renais, especialmente em situações de hipercalcúria e de concentrações elevadas do fármaco na urina.<sup>8, 12</sup> Os cristais formados podem aderir às células epiteliais dos túbulos renais, permitindo a formação dos cálculos e possibilitando a ocorrência de oclusão tubular.<sup>7</sup>

O pH urinário e a citratúria são outros fatores relacionados com a nefrolitíase induzida pelo ceftriaxone. Cong *et al.* (2014), realizaram um estudo que tinha como objetivo avaliar a função do pH e do citrato urinário na gênese de cálculos renais induzidos por este antibiótico. Verificaram que a cristalização dos compostos formados ocorria majoritariamente a pH urinário igual ou superior a 6 e que era reduzida a pH de 4,5 e de 5. Constaram ainda que era possível dissolver os cálculos com a acidificação da urina e que a hipocitratúria constituía um fator de risco acrescido para a ocorrência de litíase.<sup>8</sup>

Quando a terapêutica com o ceftriaxone é feita com altas doses ou por períodos de tempo mais longos deverá ser instituída uma hidratação adequada ao doente e uma monitorização mais apertada para despiste da cristalúria que possa surgir.<sup>12</sup>

### **Ciprofloxacina**

A ciprofloxacina é um antibiótico pertence ao grupo das fluoroquinolonas, utilizado para debelar diferentes infecções.<sup>27</sup>

Este fármaco tem sido associado à ocorrência de cristalúria e formação de cálculos renais. A sua eliminação urinária e a sua diminuta solubilidade em pH alcalino



e neutro são duas características intimamente relacionadas com os eventos litogénicos, dado favorecerem a sua precipitação e formação de cálculos contendo ciprofloxacina.<sup>27</sup>

## **Melamina**

A nefrotoxicidade causada por alimentos contaminados com melamina tem sido documentada nos últimos anos, tanto em animais como em humanos.<sup>10</sup>

A melamina é uma base orgânica com elevado teor em azoto, produzida sinteticamente a partir da ureia, que tem sido usada por diversos ramos da indústria há já algumas décadas. Em 1958, foi usada como fonte de nitrogénio não proteico na alimentação de ruminantes. Porém, uma década mais tarde, constatou-se que os animais desenvolveram patologia renal pelo facto de componentes não hidrolisados desta molécula serem eliminados e reabsorvidos por via renal. Nos anos 90, o Governo Chines promoveu investigações que visavam otimizar a utilização da melamina como um aditivo rico em azoto na alimentação de animais.<sup>10</sup>

Em 2007, na China, a contaminação das rações para animais com melamina e ácido cianúrico causou a morte a vários animais. Quando ingeridos simultaneamente, estes dois produtos químicos apresentaram uma toxicidade renal elevada, originando necrose tubular, precipitação de cristais nos túbulos renais e insuficiência renal.<sup>10</sup>

Em 2008, na China, constatou-se um aumento significativo da incidência de cálculos renais em bebês que consumiram determinado leite de fórmula. Uma investigação levada a cabo pelas autoridades chinesas detetou níveis tóxicos de melamina em 22 das 109 marcas de leite em pó disponíveis no mercado. Foram ainda identificados leites com reduzidas quantidades de ácido cianúrico. De seguida, foi feito um rastreio nas crianças que tinham consumido leite contaminado e foram detetados, até ao final de 2008, 294 000 casos de litíase.<sup>10, 29</sup> Sun *et al.* (2011), estudaram a composição dos cálculos nestas crianças e constataram que os mesmos tinham na sua constituição ácido úrico e melamina.<sup>38</sup>

A indústria alimentar já utilizou a melamina para adulterar os resultados que determinam o conteúdo de proteínas, a partir dos níveis de azoto, dos alimentos produzidos.<sup>10</sup>

A ingestão de melamina causa toxicidade renal importante, cuja gravidade aumenta na presença de ácido cianúrico. A baixa solubilidade da melamina e a sua eliminação renal fazem com que, em determinadas condições, ocorra a sua deposição no rim e formação de cálculos renais. Na urina, o ácido úrico liga-se à melamina,

formando-se complexos pouco solúveis que podem precipitar e perpetuar fenómenos litiásicos.<sup>10</sup>

Na maioria dos casos a eliminação dos cálculos ocorre espontaneamente em alguns dias, motivo pelo qual, o tratamento é maioritariamente conservador e consistindo, portanto, na cessação do consumo dos alimentos contaminados e na hidratação.<sup>10</sup>

## Conclusão

A nefrolitíase induzida por fármacos é um efeito lateral de algumas terapêuticas que assume progressivamente uma maior importância. A multiplicidade de fármacos com potencial litogénico atualmente prescritos aumenta a sua incidência e prevalência.

Diversos fármacos pertencentes a diferentes grupos farmacológicos podem causar litíase renal por mecanismos distintos. Uns perpetuam alterações metabólicas que estão na base dos eventos litiásicos e outros precipitam diretamente na urina dada a sua baixa solubilidade em determinadas circunstâncias.

Os cálculos urinários resultantes de ações farmacológicas surgem, na maior parte das ocasiões, de terapêuticas prolongadas ou com doses altas. Acresce que existem fatores inerentes ao próprio fármaco e ao indivíduo que incrementam o risco de desenvolver cálculos, tais como a metabolização do fármaco, a sua principal via de eliminação, o impacto que este tem sobre o metabolismo de cada pessoa e um conjunto de fatores individuais que estão por si só associados aos risco de desenvolver cálculos renais, independentemente do uso de fármacos.

Os cálculos renais que resultam da precipitação direta de um determinado fármaco, como consequência da sua baixa solubilidade, podem requerer a descontinuação da terapêutica. Os que resultam de anomalias do metabolismo induzidas pelo fármaco, podem ser evitados ou ser diminuída a sua importância clínica com medidas que visem a correção da perturbação metabólica.

O tratamento curativo ou preventivo deste tipo de cálculos pressupõem um conhecimento adequado das suas características. A vigilância dos doentes submetidos a terapêuticas prolongadas com fármacos com potencial litogénico constitui a base de uma estratégia preventiva, essencial para reduzir a sua incidência.

## Bibliografia

1. Ajayi L, Jaeger P, Robertson W (2007). Renal Stone Disease. *Medicine*; 35(8):415-419.
2. Asplain JR (2008). Nephrolithiasis: Introduction. *Seminars in Nephrology*; 28(2):97-98.
3. Assimos DG, Langenstroer P, Leinbach RF (1999). Guaifenesin- and ephedrine-induced stones. *Journal of Endourology*; 13(9):665-667.
4. Atta MG, Deray G, Lucas GM (2008). Antiretroviral Nephrotoxicities. *Seminars in Nephrology*; 28(6):563-575.
5. Bagga HS, Chi T, Miller J (2013). New Insights Into the Pathogenesis of Renal Calculi. *Urologic Clinics of North America*; 40(1):1-10.
6. Bennett S, Hoffman N, Monga M (2004). Ephedrine-and guaifenesin-induced nephrolithiasis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*; 10(6):967-969.
7. Chutipongtanate S, Thongboonkerd V (2011). Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 406(3):396-402.
8. Cong X, Gu X, Sun X (2014). Possible Function of Urinary pH and Citrate on the Ceftriaxone-induced Nephrolithiasis. *Urology*; 83(1):63-67.
9. Couzigou C, Daudon M, Meynard JL (2007). Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clinical Infectious Diseases*; 45(8):105-108.
10. Dalal RP, Goldfarb DS (2011). Melamine-related kidney stones and renal toxicity. *Nature Reviews Nephrology*; 7(5):267-274.
11. Daudon M, Jungers P (2004). Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs*; 64(3):245-275.

12. Dursun M, Otunctemur A, Ozbek E (2015). Kidney stones and ceftriaxone. *European Medical Journal*; 3(1):68-74.
13. George AL, Neilson EG (2011) *Cellular and Molecular Biology of the Kidney*. Salant DJ, Gordon CE (2011) *Polycystic Kidney Disease and Other Inherited Tubular Disorders*. Asplin JR, Coe FL, Favus MJ (2011) *Nephrolithiasis*. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* (McGraw-Hill, 18th ed.), pp 2280-2288, 2355-2366, 2382-2387. New York.
14. Ghousheh AI, Groth TW, Fryjoff KM (2013). Urolithiasis in Patients on High Dose Felbamate. *The Journal of Urology*; 189 (5):1865-1869.
15. Grieff M, Bushinsky DA (2011). Diuretics and Disorders of Calcium Homeostasis. *Seminars in Nephrology*; 31(6):535-541.
16. Haghighi A, Samimagham H, Gahardehi G (2013). Calcium and Vitamin D Supplementation and Risk of Kidney Stone Formation in Postmenopausal Women. *Iranian Journal of Kidney Diseases*; 7(3):210-213.
17. Huynh J, Hever A, Tom T (2011). Indinavir-induced nephrolithiasis three and one-half years after cessation of indinavir therapy. *International Urology and Nephrology*; 43(2):571-573.
18. Izzedine H, Lescure FX, Bonnet F (2014). HIV medication-based urolithiasis. *Clinical Kidney Journal*; 7(2):121-126.
19. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M (2006). Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *The New England Journal of Medicine*; 354:669-683.
20. Jao J, Wyatt CM (2010). Antiretroviral Medications: Adverse Effects on the Kidney. *Advances in Chronic Kidney disease*; 17(1):72-82.

21. Kaplon DM, Penniston KL, Nakada SY (2011). Patients with and without prior urolithiasis have hypocitraturia and incident kidney stones while on topiramate. *Urology*; 77(2):295-298.
22. Kim YG, Kim B, Kim MK (2001). Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 16(12):2303-2309.
23. Koblisch PM, Gold WL, La Porte CJL (2011). Medication-based urolithiasis and atazanavir. *Canadian Medical Association Journal*; 183(11):E748-E751.
24. Kubota M, Nishi-Nagase M, Sakakihara Y (2000). Zonisamide - induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy. *Brain and Development Journal*; 22(4):230-233.
25. Leaf DE, Bukberg PR, Goldfarb DS (2012). Laxative Abuse, Eating Disorders, and Kidney Stones: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Kidney Diseases*; 60(2):295-298.
26. Liles JT, Dabisch PA, Hude KE (2006.) Pressor responses to ephedrine are mediated by a direct mechanism in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 316(1):95-105.
27. Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG (2003). Drug-Induced Urinary Calculi. *Reviews in Urology*; 5(4):227-231.
28. Nasr SH, Milliner DS, Wooldridge TD (2014). Triamterene Crystalline Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*; 63(1):148-152.
29. Nie F, Li XJ, Shang PF (2013). Melamine-induced urinary calculi in infants - sonographic manifestations and outcomes 1 year after exposure. *Pediatric Radiology*; 43(4):474-478.
30. Paisley KE, Tomson CRV (1999). Calcium phosphate stones during long-term acetazolamide treatment for epilepsy. *Postgraduate Medical Journal*; 75(885):427-428.

31. Park S, Pearle MS (2007). Pathophysiology and Management of Calcium Stones. *Urologic Clinics of North America*; 34(3):323-334.
32. Parmar MS (2004). Kidney stones. *British Medical Journal* 238: 1420-1424.
33. Paul E, Conant KD, Dunne IE (2010). Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Research*; 90(1-2):151-156.
34. Pearle MS (2012). Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: *Campbell-Walsh Urology* (Elsevier-Saunders, 10th ed.), pp 1257-1410. Philadelphia.
35. Rusconi S, Gagliardini R, Falvella FS (2014). Atazanavir-Induced Severe Episodes of Kidney Stones in an HIV-1-Infected Subject Characterized by a CYP3A Poor Metabolizer Phenotype. *British Journal of Pharmaceutical Research*; 4(22):2594-2598.
36. Seagrave J, Albrecht H, Park YS (2011). Effect of guaifenesin on mucin production, rheology, and mucociliary transport in differentiated human airway epithelial cells. *Experimental Lung Research*; 37(10):606-614.
37. Sörgel F, Ettinger B, Benet LZ (1985). The true composition of kidney stones passed during triamterene therapy. *The Journal Urology*; 134(5):871-873.
38. Sun X, Shen L, Cong X (2011). Infrared spectroscopic analysis of urinary stones (including stones induced by melamine-contaminated milk powder) in 189 Chinese children. *Journal of Pediatric Surgery*; 46(4):723-728.